

JP 00/6094

18.10.00

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

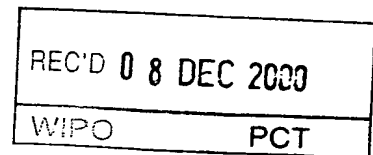
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

2000年 8月 8日

出願番号  
Application Number:

特願2000-239262



出願人  
Applicant(s):

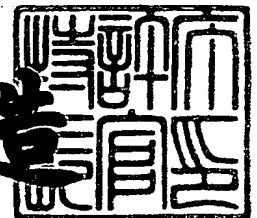
第一製薬株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3097135

【書類名】 特許願

【整理番号】 G00080805A

【提出日】 平成12年 8月 8日

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造殿

【国際特許分類】 C07D265/36

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 佐藤 耕司

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 高柳 佳弘

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 岡野 克彦

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 中山 敬司

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代表者】 森田 清

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第253958号

【出願日】 平成11年 9月 8日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005131

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

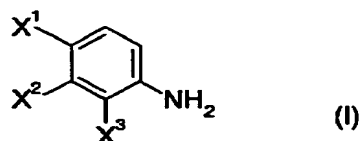
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンゾオキサジン誘導体の製造法およびその製造中間体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I)

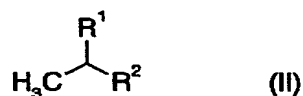
【化 1】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と式 (II)

【化 2】



[式中、 $R^1$ は、脱離基を表し、

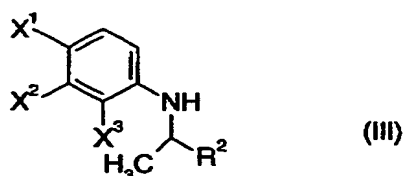
$R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、

$R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物を、塩基存在下に反応させることを特徴とする式 (III)

【化 3】



[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、

$R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

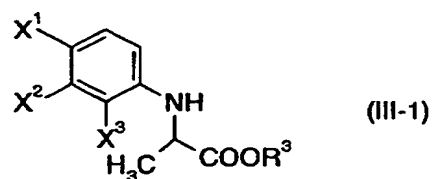
( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、

$R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物の製造方法

【請求項 2】 式 (III-1)

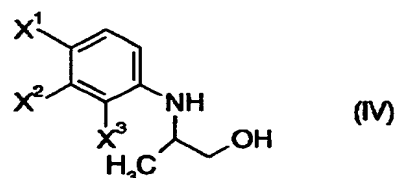
【化 4】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表す。)

で表される化合物を還元することを特徴とする式 (I V)

【化 5】

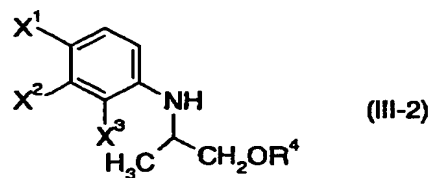


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物の製造方法

【請求項 3】 式 (I I I - 2)

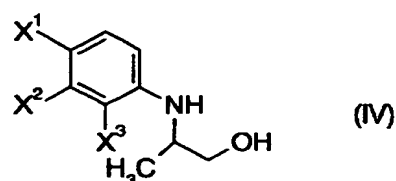
【化 6】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)

で表される化合物を脱保護することを特徴とする式 (I V)

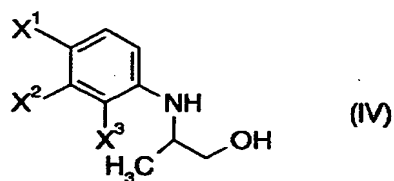
【化 7】



で表される化合物の製造方法

【請求項4】 式 (I V)

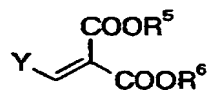
【化 8】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と式

【化 9】

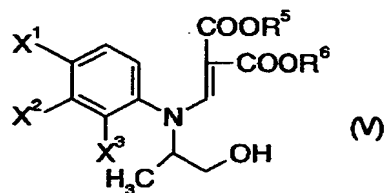


(式中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表し、

$Y$ は、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはジアルキルアミノ基を表す。)

で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (V)

【化 10】



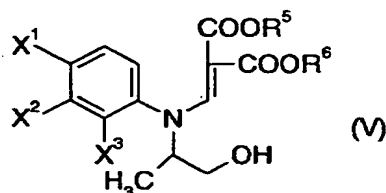
(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、

$R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法

【請求項5】 式 (V)

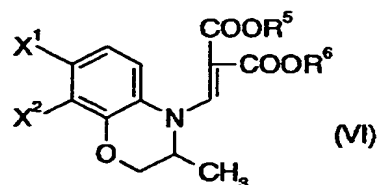
【化 1 1】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)

で表される化合物を塩基存在下に処理することを特徴とする式 (V I)

【化 1 2】

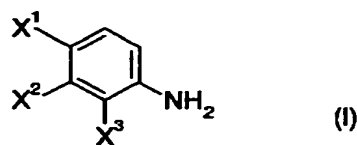


(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法

【請求項 6】 式 (I)

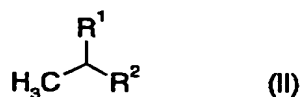
【化 1 3】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と式 (I I)

【化 1 4】



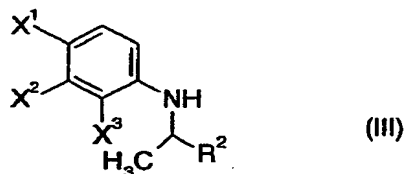
[式中、 $R^1$ は、脱離基を表し、 $R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、

$R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物を、塩基存在下に反応させ、式 (I I I)

【化 1 5】

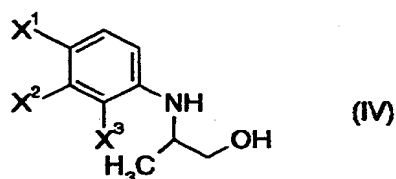


[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、 $R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物とした後、 $R^2$ を $-CH_2OH$ 基に変換して式 (I V)

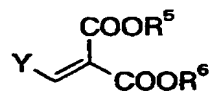
【化 1 6】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物とし、次いでこの化合物に式

【化 1 7】



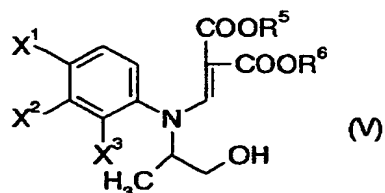
(式中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表し、

Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を表す。)

で表される化合物を反応させ、式 (V)



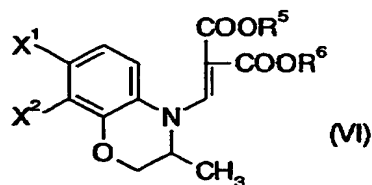
【化 18】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)

で表される化合物を得、そしてこの化合物を塩基存在下に処理することを特徴とする式 (VI)

【化 19】

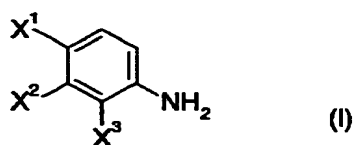


(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法

【請求項 7】 式 (I)

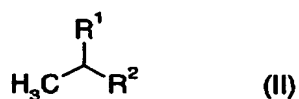
【化 20】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と式 (II)

【化 21】

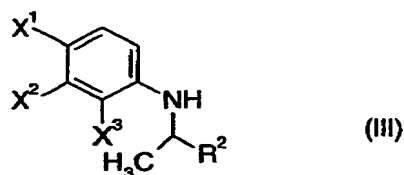


[式中、 $R^1$ は、脱離基を表し、 $R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシ基の保護基を表し、 $R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物を、塩基存在下に反応させ、式 (I I I)

【化 2 2】

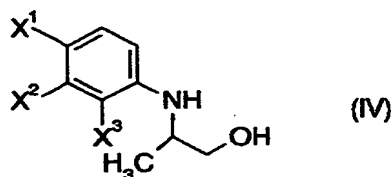


[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシ基の保護基を表し、 $R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物とした後、 $R^2$ を $-CH_2OH$ 基に変換して式 (I V)

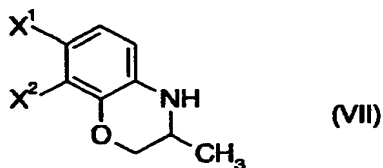
【化 2 3】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物とし、次いでこの化合物を塩基存在下に処理し、式 (V I I)

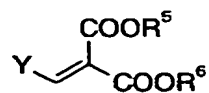
【化 2 4】



(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

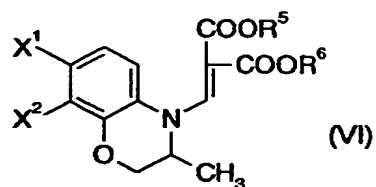
で表される化合物を得、そしてこの化合物に式

【化 2 5】



(式中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表し、  
Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を表す。)  
で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (V I)

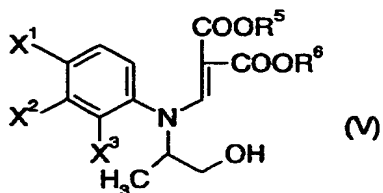
【化 2 6】



(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、  
 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)  
で表される化合物の製造方法

【請求項 8】 式 (V)

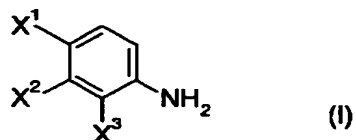
【化 2 7】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、  
 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)  
で表される化合物

【請求項 9】 式 (I)

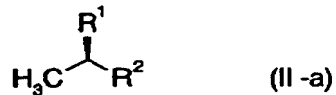
【化 2 8】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と式 (I I - a)

【化 2 9】



[式中、 $R^1$ は、脱離基を表し、

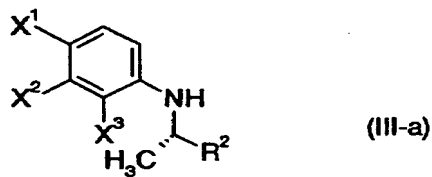
$R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、

$R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物を、塩基存在下に反応させることを特徴とする式 (I I I - a)

【化 3 0】



[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、

$R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

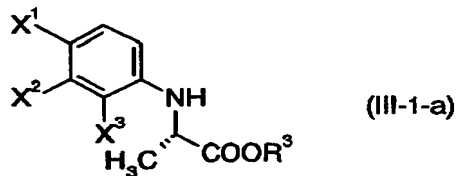
( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、

$R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物の製造方法

【請求項 1 0】 式 (I I I - 1 - a)

【化 3 1】

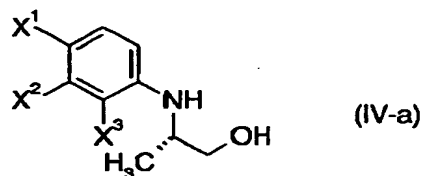


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、

$R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表す。)

で表される化合物を還元することを特徴とする式 (I V - a)

【化 3 2】

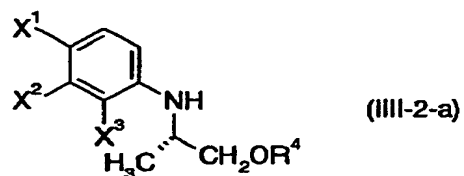


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物の製造方法

【請求項 1 1】 式 (I I I - 2 - a)

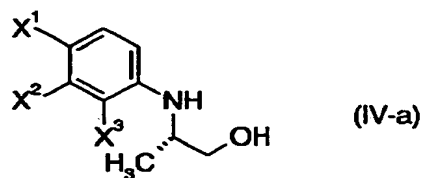
【化 3 3】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)

で表される化合物を脱保護することを特徴とする式 (I V - a)

【化 3 4】

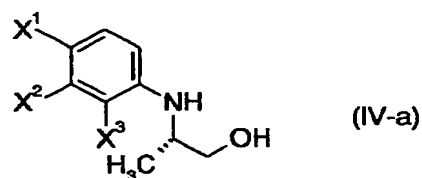


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物の製造方法

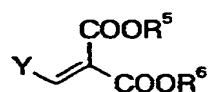
【請求項 1 2】 式 (I V - a)

【化 3 5】



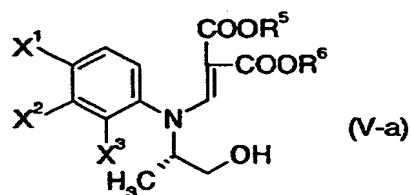
(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)  
で表される化合物と式

【化 3 6】



(式中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表し、  
 $Y$ は、アルコキシ基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を表す。)  
で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (V-a)

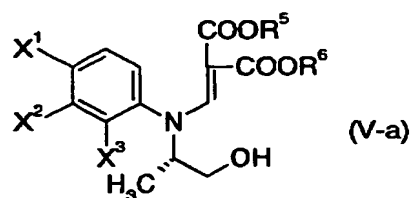
【化 3 7】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、  
 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)  
で表される化合物の製造方法

【請求項 13】 式 (V-a)

【化 3 8】

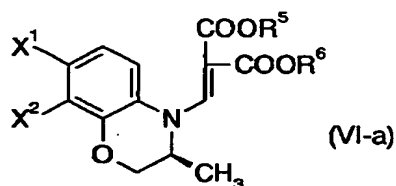


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、

$R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)

で表される化合物を塩基存在下に処理することを特徴とする式(VI-a)

【化39】

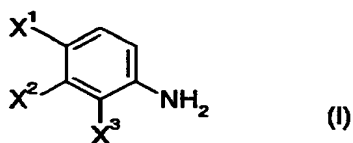


(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法

【請求項14】 式(I)

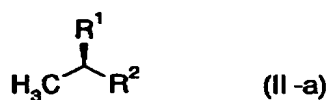
【化40】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と式(II-a)

【化41】



[式中、 $R^1$ は、脱離基を表し、

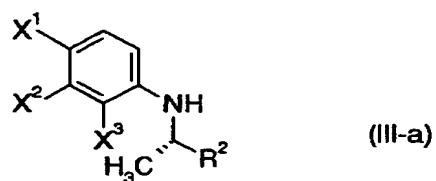
$R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、

$R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物を、塩基存在下に反応させ、式(III-a)

【化 4 2】

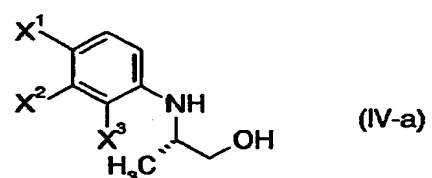


[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、 $R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物とした後、該化合物の置換基 $R^2$ を $-CH_2OH$ 基に変換して式 (IV-a)

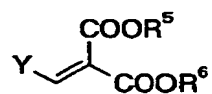
【化 4 3】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物とし、次いで式

【化 4 4】



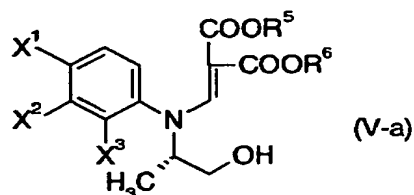
(式中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表し、

Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはジアルキルアミノ基を表す。)

で表される化合物を反応させて、式 (V-a)

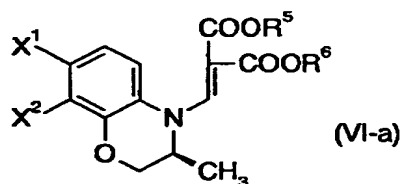


【化 4 5】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)  
で表される化合物を得、そしてこの化合物を塩基存在下に処理することを特徴とする式 (V I - a)

【化 4 6】

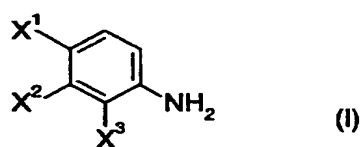


(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法

【請求項 15】 式 (I)

【化 4 7】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)  
で表される化合物と式 (I I - a)

【化 4 8】

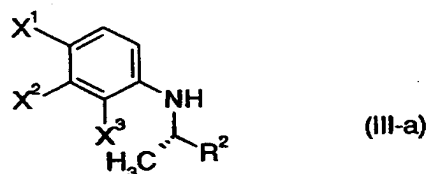


[式中、 $R^1$ は、脱離基を表し、 $R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシ基の保護基を表し、  
 $R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物を、塩基存在下に反応させ、式 (III-a)

【化 49】

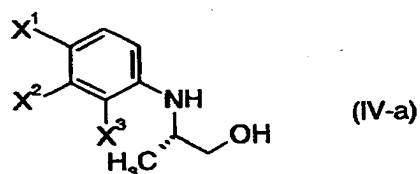


[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、  
 $R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシ基の保護基を表し、  
 $R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表す。]

で表される化合物とした後、該化合物の置換基 $R^2$ を $-CH_2OH$ 基に変換して式  
 (IV-a)

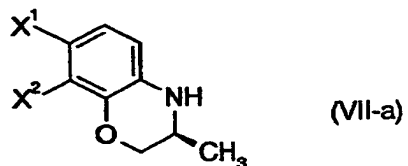
【化 50】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物とし、次いでこの化合物を塩基存在下に処理し、式 (VI-a)

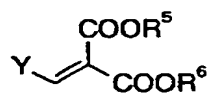
【化 51】



(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

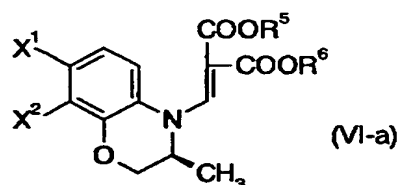
で表される化合物を得、ついで式

【化 5 2】



(式中、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は、各々独立してアルキル基を表し、  
Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはジアルキルアミノ基を表す。)  
で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (VI-a)

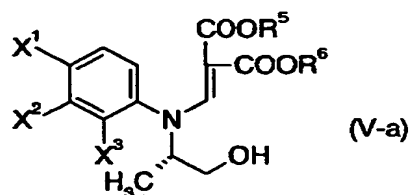
【化 5 3】



(式中、 $\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、  
 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)  
で表される化合物の製造方法

【請求項 16】 式 (V-a)

【化 5 4】



(式中、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ および $\text{X}^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、  
 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)  
で表される化合物

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

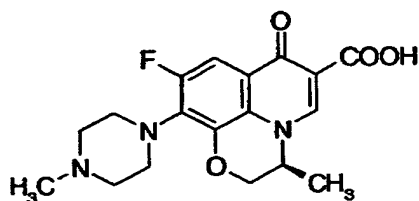
本発明は、抗菌性化合物の製造に有用な中間体およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

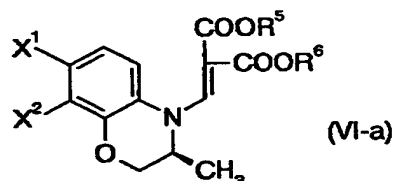
S-(-) 9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸(レボフロキサシン; 特開昭62-252790号公報)

【化55】



は優れた合成抗菌剤として知られている。このレボフロキサシンの製造中間体として、式(VI-a)

【化56】

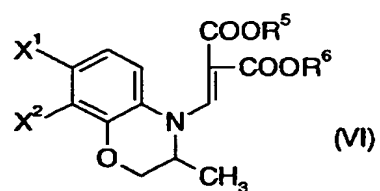


(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)で表される化合物(以下、化合物(VI-a)と表し、他の式で表される化合物も同様に表す。)は有用である。

【0003】

また、ラセミ体の9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸(オフロキサシン)の中間体として、式(VI)

【化 5 7】



(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。)  
で表される化合物は有用である。

この化合物 (VI - a) の、従来製の製法を次に示す。

【 0 0 0 4 】



【発明が解決しようとする課題】

図に示した製法において、特許第 2 6 1 2 3 2 7 号記載の方法は塩基性または酸性条件下でエピメリゼーションが起こり、光学活性な (R) -HPNB の収率が低下するという欠点があった。

また、特許第 2 7 7 1 8 7 1 号記載の方法は微生物による還元法であり、生成物の精製が困難であった。

さらに、特許第 2 5 7 3 2 6 9 号記載の方法は、還元剤として使用する不斉水素化アシルオキシホウ素アルカリ金属が高価で、工業的製法としては改良の余地があった。

あるいは、特公平 7 - 2 0 9 4 6 号公報記載の光学分割法は、理論上 5 0 % 生じる不要な異性体の再利用法について検討しなかった。

また、米国特許第 5 6 4 4 0 5 6 号記載の製法は、ラセミ体の反応について示されたものであり、レボフロキサシンの製造については得られた生成物を光学分割しなければならず、不要な異性体のラセミ化または反転が必要であった。なお、この明細書には光学活性体の実験例は示されていなかった。

そして、中国の文献 (Chinese Chemical Letters Vol.6, No.10, 857-860 (1995)) 記載の方法では保護基の p - トルエンシルホニルオキシ基の脱保護のために工程数が増加してしまうという欠点があった。

【 0 0 0 6 】

【発明の実施の形態】

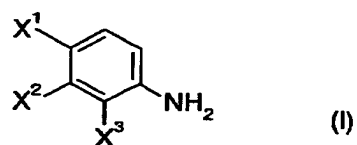
本願発明は、レボフロキサシンの製造のための重要な中間体である化合物 (V I - a) を従来の方法に比較して、安価にまた短工程で合成でき、工業的製法として優れた方法である。

【 0 0 0 7 】

すなわち、本願発明は以下の各製造方法に関するものである。

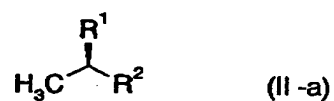
式 (I)

【化 5 9】



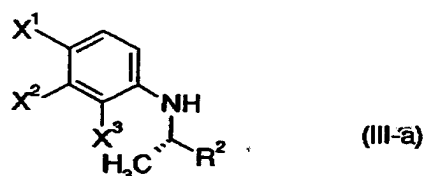
で表される化合物と式 (I I - a)

【化 6 0】



で表される化合物を、塩基存在下に反応させることを特徴とする式 (I I I - a)

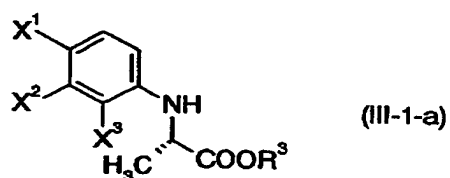
【化 6 1】



で表される化合物の製造方法；

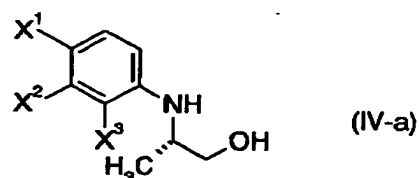
式 (I I I - 1 - a)

【化 6 2】



で表される化合物を、還元することを特徴とする式 (I V - a)

【化 6 3】

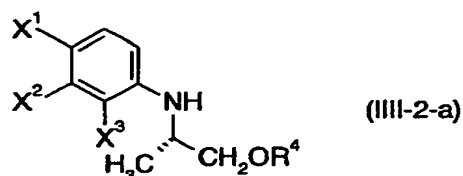


で表される化合物の製造方法；



式 (III-2-a)

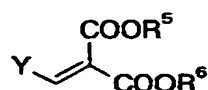
【化 6 4】



で表される化合物を脱保護することを特徴とする式 (IV-a) で表される化合物の製造方法；

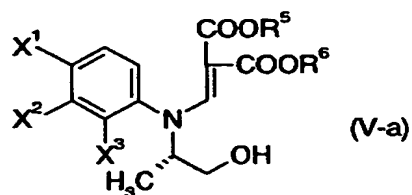
式 (IV-a) で表される化合物と式

【化 6 5】



で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (V-a)

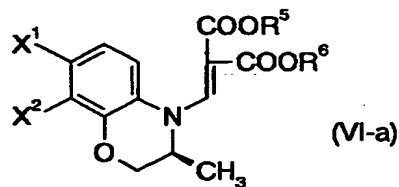
【化 6 6】



で表される化合物の製造方法；

式 (V-a) で表される化合物を塩基存在下に処理することを特徴とする式 (VI-a)

【化 6 7】

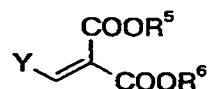


で表される化合物の製造方法；

式 (I) で表される化合物と式 (II-a) で表される化合物を、塩基存在下に

反応させ、式 (I I I - a) で表される化合物とした後、該化合物の置換基  $R^2$  を  $-CH_2OH$  基に変換して式 (I V - a) で表される化合物とし、次いで式

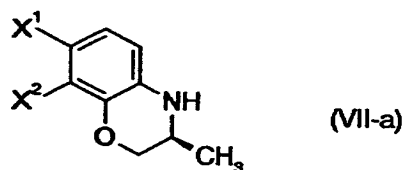
【化 6 8】



で表される化合物 (メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体) を反応させ、式 (V - a) で表される化合物を得、そしてこの式 (V - a) で表される化合物を塩基存在下に処理することを特徴とする式 (V I - a) で表される化合物の製造方法；

式 (I) で表される化合物と式 (I I - a) で表される化合物を、塩基存在下に反応させ、式 (I I I - a) で表される化合物とした後、該化合物の置換基  $R^2$  を  $-CH_2OH$  基に変換して式 (I V - a) で表される化合物とし、次いでこの式 (I V - a) で表される化合物を塩基存在下に処理し、式 (V I I - a)

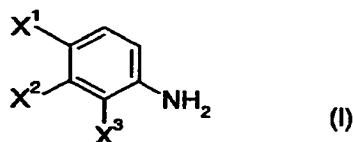
【化 6 9】



で表される化合物を得、そしてメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を反応させることを特徴とする式 (V I - a) で表される化合物の製造方法；

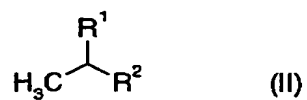
式 (I)

【化 7 0】



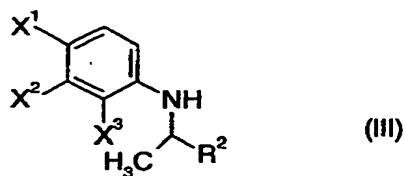
で表される化合物と式 (I I)

【化 7 1】



で表される化合物を、塩基存在下に反応させることを特徴とする式 (I I I)

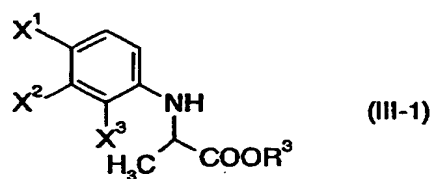
【化 7 2】



で表される化合物の製造方法；

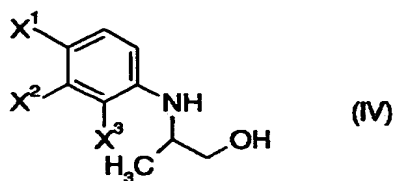
式 (I I I - 1)

【化 7 3】



で表される化合物を還元することを特徴とする式 (I V)

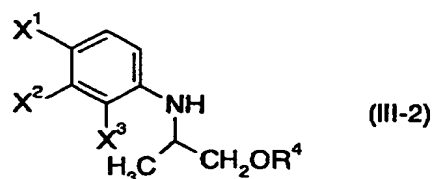
【化 7 4】



で表される化合物の製造方法；

式 (I I I - 2)

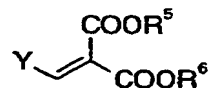
【化 7 5】



で表される化合物を脱保護することを特徴とする式 (I V) で表される化合物の製造方法；

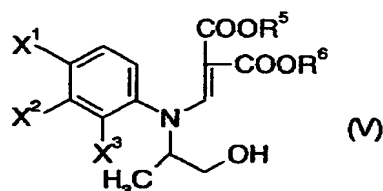
式 (I V) で表される化合物と式

【化 7 6】



で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (V)

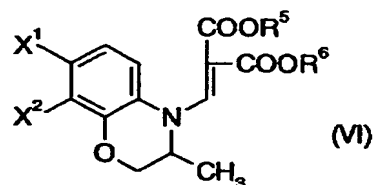
【化 7 7】



で表される化合物の製造方法；

式 (V) で表される化合物を塩基存在下に処理することを特徴とする式 (V I)

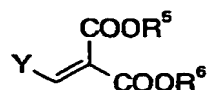
【化 7 8】



で表される化合物の製造方法；

式 (I) で表される化合物と式 (I I) で表される化合物を、塩基存在下に反応させ、式 (I I I) で表される化合物とした後、該化合物の置換基  $\text{R}^2$  を  $-\text{CH}_2\text{OH}$  基に変換して式 (I V) で表される化合物とし、次いで式

【化 7 9】

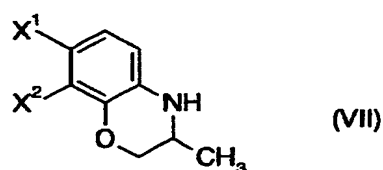


で表される化合物を反応させ、式 (V) で表される化合物を得、そしてこの式 (

V) で表される化合物を塩基存在下に処理することを特徴とする式 (VI) で表される化合物の製造方法；

式 (I) で表される化合物と式 (II) で表される化合物を、塩基存在下に反応させ、式 (III) で表される化合物とした後、該化合物の置換基  $R^2$  を基- $C H_2 O H$  基に変換して式 (IV) で表される化合物とし、次いでこの式 (IV) で表される化合物を塩基存在下に処理し、式 (VII)

【化 80】



で表される化合物を得、そしてメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体と反応させることを特徴とする式 (VI) で表される化合物の製造方法；  
等である。

【0008】

さらに本願発明は、

式 (III-1) で表される化合物；

式 (III-1-a) で表される化合物；

式 (V-a) で表される化合物；

式 (V) で表される化合物；

にも関するものである。

[上記の各式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し；

$Y$ は、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはジアルキルアミノ基を表し；

$R^1$ は、脱離基を表し；

$R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$

( $R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、

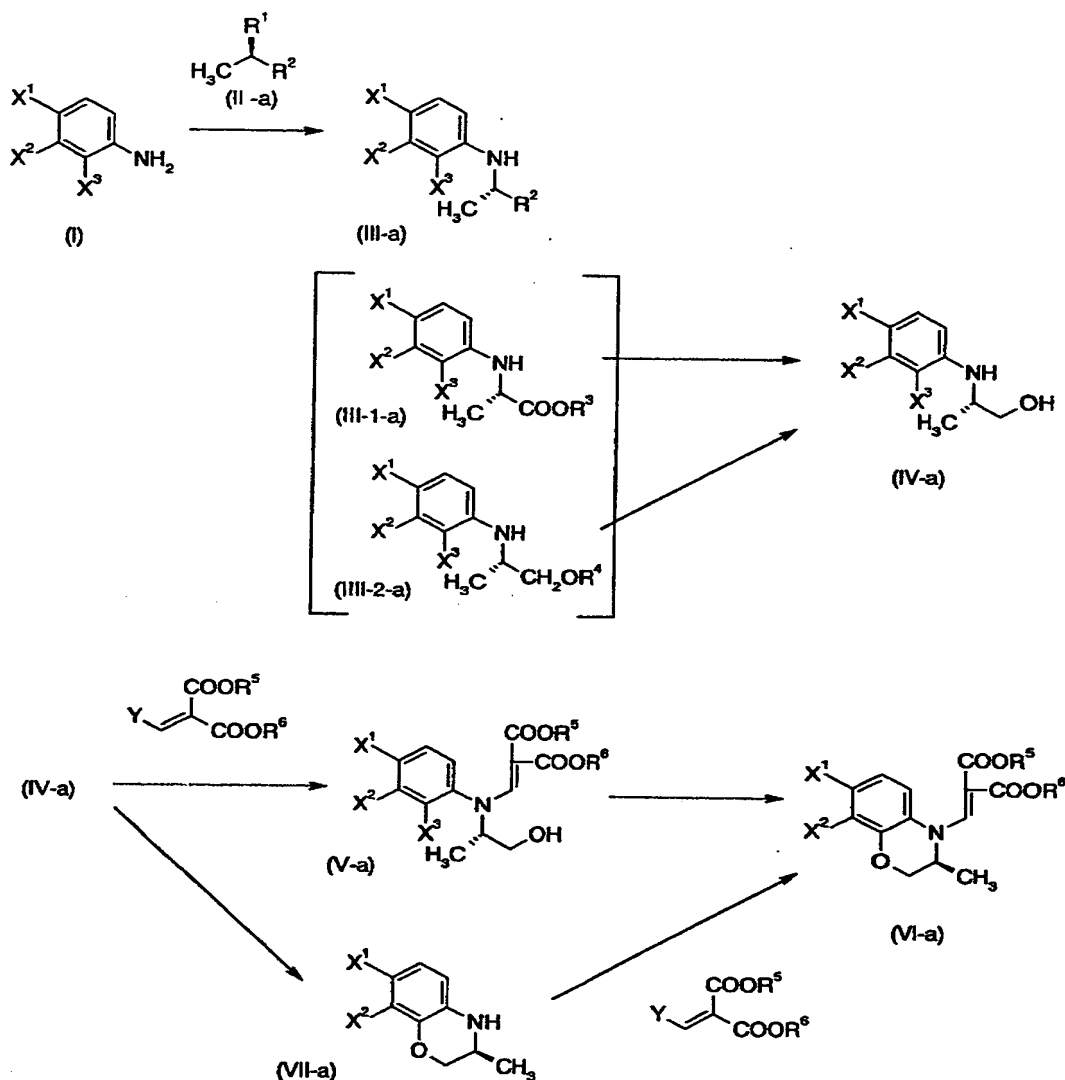
$R^4$ は、水酸基の保護基を表す。)を表し；

$R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表す。]

【0009】

本願発明である、化合物 (I) から化合物 (VI) への製造の工程図を下記に示す。

【化 81】



【0010】

以下に本願明細書において記載される置換基について述べる。

$X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表すが、フッ素原子が好ましい。

【0011】

$R^1$ は、脱離基を表す。脱離基としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキニルスルホニルオキシ基、または置換基を有していてもよいアリー

ルスルホニルオキシ基等を挙げることができる。

置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシ基としては、例えば、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、イソブタンスルホニルオキシ基、*t*-ブタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を挙げることができる。

また、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基としては、例えば、ベンゼンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、*m*-トルエンスルホニルオキシ基、*p*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、*m*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、*p*-メトキシベンゼンスルホニルオキシ基、*p*-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、*m*-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、2,4-ジメチルベンゼンスルホニルオキシ基、3,5-ジニトロベンゼンスルホニルオキシ基を挙げることができる。

脱離基としては、置換スルホニルオキシ基やハロゲン原子が好ましく、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、塩素原子等が好ましい。

#### 【0012】

$R^2$ は、 $-COOR^3$ または $-CH_2OR^4$ を表す。

#### 【0013】

$R^3$ は、水素原子またはカルボキシル基の保護基を表す。

カルボキシル基の保護基としては、通常使用されるものでよいが、特にアラルキル基、アルキル基等を挙げることができる。

アラルキル基としては、炭素数1から6のアルキル基とアリール基で構成される基を表し、具体的にはベンジル基、ナフチルメチル基等を挙げることができる。また、アルキル基とは、直鎖状、分枝状、または環状の炭素数1から6のアルキル基でよく、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げることができる。

$R^3$ としては、炭素数1から6のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、またはイソプロピル基が特に好ましい。

## 【0014】

$R^4$ は、水酸基の保護基を表すが、水酸基の保護基としては、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアシル基等を挙げることができる。

置換基を有していてもよいアルキル基としては、メトキシメチル基、メトキシエチル基等を挙げることができる。

置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル基、ジメトキシフェニル基、*p*-メトキシフェニル基等を挙げることができる。

置換基を有していてもよいアラルキル基としては、 $\alpha$ -フェニルエチル基、ベンジル基、ニトロベンジル基、トリチル基、トルイル基等を挙げることができる。

置換基を有していてもよいアシル基としては、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンゾイル基等を挙げることができる。

$R^4$ としては、置換基を有していてもよいアシル基が好ましく、*p*-ニトロベンゾイル基が好ましい。

## 【0015】

$R^5$ および $R^6$ は、各々独立してアルキル基を表すが、メチル基またはエチル基が好ましい。

## 【0016】

Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはジアルキルアミノ基（アルキル基は炭素数1から6のものでよく、これらは同一でも異なってもよいが、より好ましくは同一のものである。）を表すが、これらのうちではアルコキシ基が好ましい。アルコキシ基としては、炭素数1から6のアルキル基でよいが、メトキシ基またはエトキシ基が好ましい。

## 【0017】

なお、上記工程図では片方の異性体の製法のみ示したが、化合物（II-a）



の立体配置が逆のものを使用すれば、もう一方の異性体も同様に合成することができる。また、ラセミ体である化合物 (I I) を使用すれば、ラセミ体の化合物 (V I) を得ることができる。

以下に、本願発明を各工程ごとに詳細に説明する。

#### 【 0 0 1 8 】

##### 化合物 (I) から化合物 (I I I) への工程

化合物 (I) と化合物 (I I) とを、塩基存在下で反応させることにより化合物 (I I I) を得ることができる。反応は、通常、溶媒中で実施する。

#### 【 0 0 1 9 】

化合物 (I I) の使用量は、化合物 (I) に対して 1 から 2 当量でよく、好ましくは 1. 0 から 1. 1 当量の範囲である。

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化合物を挙げることができる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等の炭素数 1 から 4 の N, N-ジアルキルアニリン誘導体；ピリジン、2, 6-ルチジン等の炭素数 1 から 4 のアルキル置換基を有していてもよいピリジン誘導体等を挙げることができる。

なお、R<sup>1</sup>がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合は、有機塩基が好ましく、特に 2, 6-ルチジンが好ましい。R<sup>1</sup>がハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、または p-トルエンスルホニルオキシ基の場合は、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩が好ましく、特に炭酸カリウムが好ましい。

塩基の使用量は化合物 (I) に対して 1 から 3 当量でよく、好ましくは 1. 1 から 2 当量の範囲である。

#### 【 0 0 2 0 】

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げることができる。

なお、 $R^1$ がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。また、 $R^1$ が塩素原子、メタンスルホニルオキシ基、またはp-トルエンスルホニルオキシ基の場合は、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、トルエン、アセトン、ジクロロメタン等が好ましい。

溶媒の使用量は化合物（I）に対して5倍量以上でよく、好ましくは10から15倍量の範囲である（なお、化合物（1）1gに対して溶媒1mlを使用するときに1倍量である。）。

#### 【0021】

$R^1$ がハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、またはp-トルエンスルホニルオキシ基の場合は添加剤を使用すると収率が向上する。添加剤としては、相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウムヨード等の四級アンモニウム塩；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテルを挙げることができる。

添加剤としては、相間移動触媒が好ましく、中でも親油性の四級アンモニウム塩が好ましい。

添加剤の使用量は、化合物（I）のモル数に対して1から100%でよく、好ましくは5から30%の範囲である。

#### 【0022】

反応温度は、化合物（II）の $R^2$ が $-COOR^3$ の場合は、使用する溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、通常は-5から50℃でよく、好ましくは

－5から室温の範囲である。化合物（ⅠⅠ）の $R^2$ が $-CH_2OR^4$ の場合は、通常－78から50℃でよく、好ましくは－50から0℃の範囲で、特に－50℃から－30℃の範囲が好ましい。

反応時間は反応温度によって異なるが、通常、30分から5日間程度で終了する。

#### 【0023】

生成物である化合物（ⅠⅠⅠ）の $R^2$ が $-COOR^3$ （化合物（ⅠⅠⅠ－1））の場合は、単離せずそのまま次工程に使用でき、化合物（Ⅰ）から化合物（ⅠⅤ）への工程を連続して行うことができる。

化合物（ⅠⅠⅠ）から化合物（ⅠⅤ）を製造する工程は、化合物（ⅠⅠⅠ）の $R^2$ が $-COOR^3$ の場合（化合物（ⅠⅠⅠ－1））、 $R^2$ が $-CH_2OR^4$ （化合物（ⅠⅠⅠ－2））の場合とで、その方法が異なる。

#### 【0024】

##### 化合物（ⅠⅠⅠ－1）から化合物（ⅠⅤ）への工程

化合物（ⅠⅠⅠ－1）を、還元することにより化合物（ⅠⅤ）を得ることができる。反応は溶媒中、還元剤存在下で処理すればよい。

#### 【0025】

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素マグネシウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素系還元剤；リチウムアルミニウムハイドライド等の水素化アルミニウム系還元剤等を挙げることができる。還元剤としては、水素化ホウ素系還元剤が好ましく、水素化ホウ素ナトリウムが特に好ましい。

還元剤の使用量は、化合物（ⅠⅠⅠ－1）に対して1.1から2.5当量でよく、好ましくは1.1から1.5当量の範囲である。

#### 【0026】

使用できる溶媒としては、反応に影響がなければ特に限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等を挙げることができる。溶媒としては、アルコール系溶媒が好ましく、イソプロパノールが特に好

ましい。イソプロパノールを使用する場合、メタノールを 0.5 から 5 倍量、好ましくは 0.5 から 2 倍量添加すると反応が促進される。

【0027】

反応温度は、反応に悪影響を与えない温度であればよく、好ましくは 0 から 60℃、さらに好ましくは、室温から 50℃の範囲である。

反応時間は 1 時間から 20 時間の範囲でよい。

【0028】

#### 化合物 (III-2) から化合物 (IV) への工程

化合物 (III-2) を脱保護することにより化合物 (IV) を得ることができる。

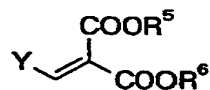
脱保護は、水酸基の保護基である  $R^4$  の種類により異なるが、 $R^4$  の種類に応じてこの分野で通常用いられる方法によって行うことができる。

【0029】

#### 化合物 (IV) から化合物 (V) への工程

この工程は、化合物 (IV) に式

【化 8 2】



(式中、 $R^5$  および  $R^6$  は、各々独立してアルキル基を表し、

Y は、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはジアルキルアミノ基を表す。)

で表されるメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加えて加熱するか、あるいは化合物 (IV) とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒の存在下に処理することにより、化合物 (V) が得られる。

【0030】

①化合物 (IV) にメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱する方法：

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体の使用量は、化合物 (IV) に対

して 1 から 3 当量でよく、好ましくは 1. 0 5 から 1. 2 当量の範囲である。

反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用できる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよい。例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジフェニルエーテル等のジアリールエーテル類等を挙げることができる。

反応は、無溶媒で、あるいは、溶媒としてトルエン、N，N-ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテルまたはジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物を用いて行うのが好ましい。

反応温度は溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、100℃から溶媒の沸点までの範囲が好ましい。

反応時間は、反応温度因っても異なるが、通常、1 時間から 1 日程度で終了する。

#### 【0031】

②化合物（I V）とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒の存在下に処理する方法：

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体の使用量は、化合物（I V）に対して 1 から 3 当量でよく、好ましくは 1. 0 5 から 2 当量の範囲である。

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げられる。この中でも芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒が好ましく、さらには、トルエン、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が好ましい。

#### 【0032】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハイドライド、リチウムハイドライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハイドライド等のアルカリ土類金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化合物を挙げることができる。

有機塩基としては、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2，6-ルチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有していてもよいピリジン誘導体；1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等を挙げることができる。

この中でも、アルキル金属アルコキシド類、含窒素複素環化合物が好ましく、カリウムターシャルブトキサイド、1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕-7-ウンデセンが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物（IV）に対して1から5当量でよく、好ましくは1から3当量の範囲である。

### 【0033】

使用する相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウムヨード等の四級アンモニウム塩；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等を挙げることができる。相間移動触媒は親油性の四級アンモニウム塩が好ましい。

添加剤の使用量は、化合物（IV）のモル数に対して1から100%でよく、好ましくは5から30%の範囲である。

反応は、レギュラーシーブスを添加剤として加えることで収率を向上させること

ができる。

#### 【 0 0 3 4 】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、0℃から60℃の範囲が好ましい。

反応時間は反応温度によっても異なるが、通常、1時間から1日程度で終了する。

生成物である化合物(V)は、単離せずそのまま次の工程に使用でき、化合物(IV)から化合物(VI)への工程を連続して行うこともできる。

#### 【 0 0 3 5 】

#### 化合物(V)から化合物(VI)への工程

化合物(V)は塩基存在下に処理することにより化合物(VI)を得ることができる。

#### 【 0 0 3 6 】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハイドライド、リチウムハイドライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハイドライド等のアルカリ土類金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化化合物を挙げることができる。

有機塩基としては、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するN,N-ジアルキルアニリン誘導体；ピリジン、2,6-ルチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有していてもよいピリジン誘導体；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等を挙げることができる。

塩基としてはアルキル金属アルコキシド類が好ましく、カリウムターシャルブトキシドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物(V)に対して1から5当量でよく、好ましくは1から3当量である。

#### 【0037】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げることができる。

溶媒としては、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましく、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が特に好ましい。

#### 【0038】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、0℃から60℃が好ましい。

反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、1時間から1日程度で終了する。

化合物(VI)は、化合物(IV)から、化合物(V)を経由して、ワンポットで合成することもできる。

#### 【0039】

#### 化合物(IV)から化合物(VI)への連続的工程

化合物(IV)とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体とを混合し、塩基存在下に処理することにより、ワンポットで化合物(VI)を得ることができる。

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体の使用量は化合物(IV)に対し



て1から4当量でよく、好ましくは1.5から3当量の範囲である。

【0040】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げることができる。

溶媒としては、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒が好ましく、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が特に好ましい。

【0041】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハイドライド、リチウムハイドライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハイドライド等のアルカリ土類金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩、フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化合物等を挙げることができる。

有機塩基としては、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するN,N-ジアルキルアニリン誘導体；ピリジン、2,6-ルチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有していてもよいピリジン誘導体；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等を挙げることができる。

塩基としては、アルキル金属アルコキシド類が好ましく、カリウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物 (I V) に対して 2 から 6 当量でよく、好ましくは、2 から 4 当量である。

#### 【 0 0 4 2 】

反応は、添加剤を加えると収率が向上し、添加剤としては相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウムヨージド等の四級アンモニウム塩等；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等を挙げることができる。

添加剤としては相間移動触媒が好ましく、親油性の四級アンモニウム塩が特に好ましい。

添加剤の使用量は、化合物 (I V) のモル数に対して 1 から 1 0 0 % の範囲でよく、好ましくは 5 から 3 0 % の範囲である。

#### 【 0 0 4 3 】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、室温から 6 0 ℃ の範囲が好ましい。

反応時間は反応温度に左右されるが、1 時間から 3 日の範囲でよい。

#### 【 0 0 4 4 】

#### 化合物 (I V) から化合物 (V I I) への工程

化合物 (I V) を塩基存在下で処理して分子内閉環させることにより、化合物 (V I I) を得ることができる。

#### 【 0 0 4 5 】

ここで使用する塩基としては、無機塩基および有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハイドライド、リチウムハイドライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハイドライド等のアルカリ土類金属水素化物

；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属やアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化合物等を挙げることができる。

有機塩基としては、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、マグネシウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属アルコキシド類；*n*-ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のアルキルリチウム類；トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；*N*，*N*-ジメチルアニリン、*N*，*N*-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有する*N*，*N*-ジアルキルアニリン誘導体；ピリジン、2，6-ルチジン等の炭素数1から4のアルキル基を有していてもよいピリジン誘導体；1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデセー7-エン（DBU）、1，8-ジアザビシクロ〔4．3．0〕ノナー5-エン（DBN）等の含窒素複素環化合物等を挙げることができる。

これらの塩基のうちでは、アルカリ金属またはアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルキル金属アルコキシド類および水素化金属が好ましく、具体的には炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムターシャルブトキシド、ソジウムターシャルブトキシドおよびナトリウムハイドライドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物（IV）に対して1から15当量でよく、好ましくは1から3当量程度である。

#### 【0046】

なお、アルカリ金属またはアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ金属水酸化物を用いる場合は、添加剤を使用するのが好ましく、添加剤としては相間移動触媒、モレキュラーシーブス等を挙げることができる。相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウム

ヨージド、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド等の四級アンモニウム塩を挙げることができる。さらにヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のヨウ化物と 18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等との存在下で反応を実施してもよい。

添加剤としては相間移動触媒が好ましく、親油性の四級アンモニウム塩が特に好ましい。

添加剤の使用量は、化合物 (I V) のモル数に対して 1 から 1 0 0 % の範囲でよく、好ましくは 5 から 3 0 % の範囲である。

#### 【 0 0 4 7 】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、メチル *t*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒等を挙げられる。

溶媒としてはアミド系溶媒が好ましく、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミドが特に好ましい。

#### 【 0 0 4 8 】

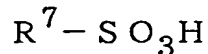
反応温度は、- 7 8℃から溶媒の沸点までの範囲で実施できる特に限定されないが、好ましくは室温から溶媒の沸点までの範囲が好ましい。

反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、1 5分から1 2時間程度で終了する。

#### 【 0 0 4 9 】

この様にして得られた化合物 (V I I) は、式 (V I I I)

## 【化 83】



V I I I

[式中、 $R^7$ は、フェニル基（このフェニル基は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基およびシアノ基からなる群の基から選ばれる、1または2種以上の基を、1または2以上を有していてもよい。）、カンファー基（このカンファー基は、ハロゲン原子、ニトロ基、カルバモイル基、シアノ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基および炭素数1から6のアルコキシ基からなる群の基から選ばれる、1または2種以上の基を、1または2以上を有していてもよい。）、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のハロゲノアルキル基を表す。]

で表される化合物との塩を形成することで精製することができる。特に、化合物（I I）は油状物質であるためにこの様に塩を形成させて生成を行うことで最終生成物であるレボフロキサシンの純度を高めることができる。

これらのスルホン酸のうちでは、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、またはカンファースルホン酸が好ましい。

## 【0050】

塩形成時に使用する溶媒としては、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン等の炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（IPE）、メチル*t*-ブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）等のアミド系溶媒；クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン（EDC）等のハロゲン化炭化水素系溶媒を挙げることができる。この他に、水、アセトニトリル、酢酸エステル類、アセトン等を挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、トルエン等の芳香族炭化水素系、酢酸エステル類およびア

セトンが好ましい。

使用する溶媒の量は、通常、1から100重量倍程度、好ましくは2から50重量倍程度である。

#### 【0051】

目的の塩を晶析する際の温度は一定ではないが、通常用いられている程度の温度条件でよく、具体的には氷冷から使用する溶媒の沸点の間の温度で行なえばよい。なお、塩を形成させる手順としては、化合物(VII)への閉環反応が終了した後に、溶媒を塩形成で使用する溶媒に変更してスルホン酸を加えればよい。閉環後の反応液を通常の手順によって処理して単離して塩形成ができることは言うまでもない。

#### 【0052】

また、形成された塩を遊離体にするにはアルカリによって処理すればよく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩などの塩基を用いることができる。これらの塩基は通常、水溶液として用いられ、遊離体は抽出等の方法によって単離することができる。

#### 【0053】

#### 化合物(VII)から化合物(VI)への工程

化合物(VII)とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を反応させることにより化合物(VI)を得ることができる。

この工程は、化合物(VII)にメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱するか、あるいは化合物(VII)とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基存在下に処理することにより、化合物(VI)が得られる。

#### 【0054】

①化合物(VII)にメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱する方法：

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は、化合物(VII)に対して1

から 3 当量でよく、好ましくは 1. 1 から 1. 6 当量の範囲である。

【 0 0 5 5 】

反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができ、用いることができる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよい。例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジフェニルエーテル等のジアリールエーテル類等を挙げることができる。

反応は、無溶媒で、あるいは、溶媒としてトルエン、N，N－ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテルまたはジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物を用いて行うのが好ましい。

【 0 0 5 6 】

反応温度は溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、100℃から160℃までの範囲が好ましい。

反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、1時間から1日程度程度で終了する。

【 0 0 5 7 】

②化合物（V I I）とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下に処理する方法：

メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体は化合物（V I I）に対して1から3当量でよく、好ましくは1. 05から2当量の範囲である。

【 0 0 5 8 】

溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒等を挙げられる。

溶媒としては、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲ

ン系溶媒が好ましく、さらには、トルエン、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ジクロロメタン等が好ましい。

## 【 0 0 5 9 】

塩基としては、無機塩基、有機塩基のいずれでも使用できるが、無機塩基としては、ナトリウムハライド、リチウムハライド等のアルカリ金属水素化物；カルシウムハライド等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムターシャルブトキシド、カリウムターシャルブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩；フッ化カリウム、フッ化セシウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のハロゲン化合物を挙げることができる。

有機塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミン；N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン等の炭素数1から4のアルキル基を有するアニリン誘導体；ピリジン、2，6-ルチジン等の炭素数1から4のアルキル置換基を有していてもよいピリジン誘導体；1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕-7-ウンデセン等の含窒素複素環化合物等を挙げることができる。

塩基としてはアルキル金属アルコキシド類が好ましく、カリウムターシャルブトキサイドが特に好ましい。

塩基の使用量は化合物（V I I）に対して1から3当量でよく、好ましくは1から2当量の範囲である。

## 【 0 0 6 0 】

使用する相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、テトラノルマルヘキシルアンモニウムヨージド等の四級アンモニウム塩；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等を挙げることができる。相間移動触媒は親油性の四級アンモニウム塩が好ましい。

添加剤の使用量は、化合物（I V）のモル数に対して1から100%でよく、



好ましくは 5 から 3 0 % の範囲である。

反応は、レキュラーシーブスを添加剤として加えることで収率を向上させることができる。

【 0 0 6 1 】

反応温度は、溶媒の沸点までであれば特に限定されないが、0℃から60℃の範囲が好ましい。

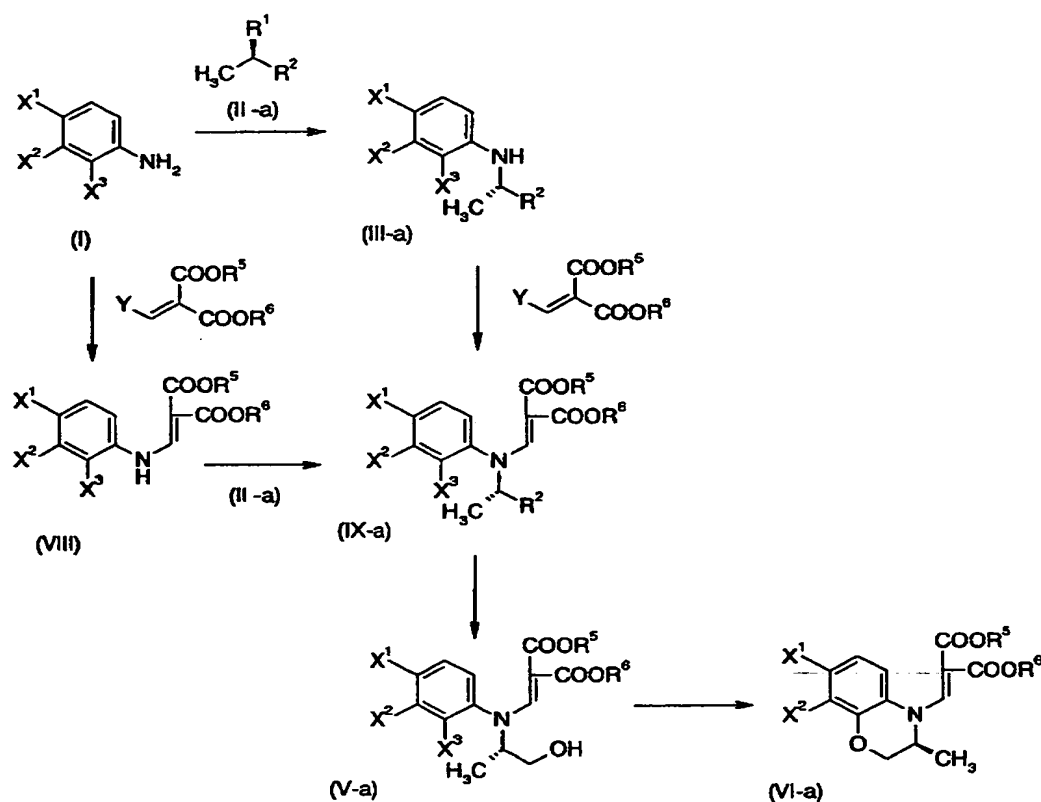
反応時間は反応温度によっても異なるが、通常、1時間から1日程度で終了する。

【 0 0 6 2 】

以上述べたようにして化合物 (V I) を製造することができるが、下記の工程によっても製造できると発明者は考えた。

【 0 0 6 3 】

【 化 8 4 】



【 0 0 6 4 】

【 実施例 】

次に実施例を挙げて本願発明をさらに詳細に説明するが、本願発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0065】

実施例1：メチル（2S）-2-（2，3，4-トリフルオロアニリノ）プロパネート

氷浴下、D-乳酸メチル（8.5g）、2，6-ルチジン（11.4g）をジクロロメタン（100ml）に溶解し、無水トリフルオロメタンスルホン酸（25.4g）を滴下後、室温へ昇温し30分攪拌した。再度、0℃に冷却し、2，3，4-トリフルオロアニリン（12.0g）のジクロロメタン溶液（30ml）を滴下し、同温にて17時間攪拌した。この溶液に0.5N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥しろ過した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を17.1g（90%）得た。HPLCによる光学純度は97% eeであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$ : 1.51 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 3H), 3.73 (s, 3H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.22 (br s, 1H), 6.22-6.31 (m, 1H), 6.73-6.85 (m, 1H)

IR (KBr)  $\nu$ : 3407, 2994, 2956, 1739  $\text{cm}^{-1}$

MS  $m/z$ : 233 ( $\text{M}^+$ )

## 【0066】

実施例2：メチル（2S）-2-（2，3，4-トリフルオロアニリノ）プロパネート

2，3，4-トリフルオロアニリン（100mg）をトルエン（1ml）に溶解し、炭酸カリウム（188mg）、メチル（2R）-2-[[（4-メチルフェニル）スルフォニル]オキシ]プロパネート（193mg）、テトラヘキシルアンモニウムクロライド（40mg）を加え、加熱還流下15時間半攪拌した。実施例1と同様の後処理をした後、実施例1の化合物を標品とした逆相系HPLCにて分析した結果、標題化合物41mg（26%）相当であった。

## 【0067】

実施例3：メチル（2S）-2-（2，3，4-トリフルオロアニリノ）プロパネート

実施例2の方法に準じて、2，3，4-トリフルオロアニリン（100mg）、炭酸カリウム（188mg）、メチル（2R）-2-〔（メタンсульフォニル）オキシ〕プロパネート（78mg）、テトラヘキシルアンモニウムクロライド（40mg）を用いて縮合反応を実施し、油状の標題化合物を得た。実施例1の化合物を標品とした逆相系HPLCにて分析した結果、標題化合物38mg（24%）相当であった。

## 【0068】

実施例4：メチル（2S）-2-（2，3，4-トリフルオロアニリノ）プロパネート

実施例2の方法に準じて、2，3，4-トリフルオロアニリン（100mg）、炭酸カリウム（188mg）、（2S）-クロロプロパネート（92mg）、テトラヘキシルアンモニウムクロライド（40mg）を用いて縮合反応を実施した。実施例1の化合物を標品とした逆相系HPLCにて分析した結果、標題化合物56mg（36%）相当であった。

## 【0069】

実施例5：（2S）-2-（2，3，4-トリフルオロアニリノ）-1-プロパノール

氷浴下、水素化ホウ素ナトリウム（1.2g）をイソプロパノール（50ml）に溶解し、メタノール（5ml）を加えた後、実施例1で得た化合物（5.0g）のイソプロパノール溶液を滴下した。50℃に昇温し1時間攪拌した後、1N塩酸を加えしばらく攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液を水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥しろ過後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を3.7g（84%）得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$ : 1.21 (d,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.77 (brs, 1H), 3.55-3.71 (m, 4H), 6.3

9-6.48 (m, 1H), 6.75-6.87 (m, 1H)

IR (KBr)  $\nu$ : 3394, 2967, 2933  $\text{cm}^{-1}$

MS  $m/z$ : 205 ( $M^+$ )

【0070】

実施例6：ジエチル2-[[2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

実施例5で得た化合物(300mg)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(632mg)およびテトラヘキシルアンモニウムクロリド(57mg)をアセトン(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(445mg)を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、白色固体の標題化合物を338mg(84%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$ : 1.13 (t,  $J=7.26\text{Hz}$ , 3H), 1.23 (t,  $J=7.26\text{Hz}$ , 3H), 2.34 (br s, 1H), 3.62-3.81 (m, 5H), 4.16 (q,  $J=7.26$ , 2H), 6.87-7.11 (m, 2H), 7.70 (s, 1H)

IR (KBr)  $\nu$ : 3451, 3093, 2989, 1706, 1678  $\text{cm}^{-1}$

MS  $m/z$ : 375 ( $M^+$ )

【0071】

実施例7：ジエチル2-[[2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

実施例5で得た化合物(103mg)、エトキシメチレンマロン酸ジエチル(108mg)およびテトラヘキシルアンモニウムクロリド(29mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、炭酸カリウム(138mg)を加え、室温で22時間攪拌した。反応終了後、残渣を濾去し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、白色固体の標題化合物を14.7mg(78%)得た。

【0072】

実施例8：ジエチル2-[[2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) にカリウムターシャルブトキサイド (62 mg) を加え 0℃ に冷却した後、実施例 5 で得た化合物 (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (200  $\mu$ l) 溶液を滴下した。15 分攪拌した後、エトキシメチレンマロン酸ジエチルを滴下し室温で 8 時間攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、白色固体の標題化合物 137 mg (75%) を得た。

## 【0073】

実施例 9 : ジエチル 2- [ [2, 3, 4-トリフルオロ [ (1S) -2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] アニリノ] メチレン] マロネート

実施例 5 で得た化合物 (100 mg) にエトキシメチレンマロン酸ジエチル (127 mg) を加えた後、常圧で 100℃ に加熱しながら 1 時間攪拌した。さらに減圧下同温で 1.5 時間攪拌し、常圧に戻し 16 時間攪拌した。実施例 6 の化合物を標品とした逆相系 HPLC にて分析した結果、標題化合物 142 mg (78%) 相当であった。

## 【0074】

実施例 10 : ジメチル 2- ( {2, 3, 4-トリフルオロ [ (1S) -2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] アニリノ} メチレン) マロネート

実施例 5 で得た化合物 (103 mg) およびメトキシメチレンマロン酸ジエチル (87 mg) をトルエン (3 ml) に溶解し、21 時間加熱還流した後、残渣を濾去し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、白色結晶の標題化合物 125 mg (72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  : 1.22-1.25 (m, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.57-3.82 (m, 8H), 6.96-7.10 (m, 2H), 7.76 (s, 1H)

IR (KBr)  $\nu$  : 3452, 2954, 1722  $\text{cm}^{-1}$

MS  $m/z$  : 347 ( $\text{M}^+$ ), 316, 284

## 【0075】

実施例 11 : ジエチル 2- { [ (3S) -7, 8-ジフルオロ-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] メチレン} マロ

ネート

N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド (74 mg) を加え、実施例 6 で得た化合物 (200 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を滴下した後、60℃で 18 時間攪拌した。通常の後処理をした後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状の標題化合物を 149 mg (79%) 得た。得られた化合物の物理定数は特許第 2 7 6 9 1 7 4 号記載のものと一致した。

## 【0076】

実施例 12: ジエチル 2- { [ (3S) - 7, 8-ジフルオロ-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] メチレン } マロ

ネート

N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド (226 mg) を加え、実施例 5 で得た化合物 (100 mg) とエトキシメチレンマロン酸ジエチル (293 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液を滴下したのち、室温で 18 時間攪拌した。通常の後処理をした後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状の標題化合物 113 mg (65%) 得た。得られた化合物の物理定数は特許第 2 7 6 9 1 7 4 号記載のものと一致した。

## 【0077】

実施例 13: (3S) - (+) - 7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-3-メチル-2H- [1, 4] ベンゾオキサジン

N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) にソジウムハイドライド (39 mg) を加えオイルバスで 60℃に加熱した後、実施例 5 で得られた化合物 (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、1 時間攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 60 mg (66%) を得た。HPLC による光学純度は >94% ee であった。

## 【0078】

実施例 14: (3S) - (+) - 7, 8-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-3-メチル-2H- [1, 4] ベンゾオキサジン

N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml に、氷冷下、カリウムターシャルブトキシド (110 mg) を加え、実施例 5 で得られた化合物 (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、30 分攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 72 mg (79%) を得た。

HPLC による光学純度は >94% ee であった。

【0079】

実施例 15: (3S)-7, 8-ジフルオロ-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 4]ベンゾオキサジン・p-トルエンスルホン酸塩

ナトリウム ターシャルブトキシド (t-BuONa; 748 mg) に N, N-ジメチルアセトアミド (DMAc; 8 ml) を加え、80℃で加熱溶解し、そのままの温度にて、(2S)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロパノール (1.0 g; 99.8% ee) の DMAc (2 ml) 溶液を加えた。30 分攪拌し放冷後、室温にて水 (30 ml) 添加し、酢酸エチル (AcOEt; 20 ml) にて 3 回抽出した。抽出した有機層を減圧濃縮し、得られた溶液を p-トルエンスルホン酸・1水和物 (927.5 mg) の AcOEt (10 ml) 溶液中へ滴下した。室温にてさらに 1 時間攪拌した後、AcOEt (7 ml) で洗浄しながら結晶を濾取した。得られた湿体を減圧乾燥し、標題化合物 (1.6 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.43 (d, 3H,  $J=5.7$  Hz), 2.34 (d, 3H,  $J=12.2$  Hz), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 6.77-6.89 (m, 1H)

融点: 131-133℃ (分解点)

元素分析; 計算値: C, 53.77; H, 4.79; N, 3.92%

実測値: C, 53.80; H, 4.81; N, 3.86%

【0080】

実施例 16: (3S)-7, 8-ジフルオロ-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 4]ベンゾオキサジン・p-トルエンスルホン酸塩

カリウムターシャルブトキシド (t-BuOK; 1.24 g) に N, N-ジメ

チルホルムアミド (DMF; 18 ml) を加え、80℃で加熱溶解し、そのままの温度にて、(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロパノール (1.0 g、99.8% ee) の DMF (2 ml) 溶液を加えた。30分攪拌し放冷後、室温にて水 (40 ml) 添加し、AcOEt (20 ml) にて3回抽出した。抽出した有機層を減圧濃縮し、得られた溶液をp-トルエンスルホン酸・1水和物 (927.5 mg) の AcOEt (10 ml) 溶液中へ適下した。室温にてさらに1時間攪拌し、AcOEt (7 ml) で洗浄しながら結晶を濾取した。得られた結晶を減圧乾燥し、標題化合物 (1.39 g) を白色結晶として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例1で得たものと一致した。

## 【0081】

実施例17: (3S)-7,8-ジフルオロ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]ベンゾオキサジン・p-トルエンスルホン酸塩

水素化ナトリウム (NaH; 262 mg) に DMF (18 ml) を加え、80℃で加熱溶解し、そのままの温度にて、(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロパノール (1.0 g、99.8% ee) の DMF (2 ml) 溶液を加えた。30分攪拌し放冷後、室温にて水 (40 ml) 添加し、AcOEt (20 ml) にて3回抽出した。抽出した有機層を減圧濃縮し、得られた溶液をp-トルエンスルホン酸・1水和物 (927.5 mg) の AcOEt (10 ml) 溶液中へ適下した。室温にてさらに1時間攪拌し、AcOEt (7 ml) で洗浄しながら結晶を濾取した。得られた結晶を減圧乾燥し、標題化合物 (1.14 g) を白色結晶として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例1で得たものと一致した。

## 【0082】

実施例18: (3S)-7,8-ジフルオロ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]ベンゾオキサジン

(3S)-7,8-ジフルオロ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]ベンゾオキサジン・p-トルエンスルホン酸塩 (1 g) を AcOEt (10 ml) 中に懸濁させた後、炭酸水素ナトリウム水溶液 (NaHCO<sub>3</sub>; 10 ml) を加えた。室温にて1時間攪拌した後、AcOEt にて抽出した。有機層を



無水硫酸マグネシウム無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物 (516 mg、99.8% ee) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.28 (ddd, 1H,  $J=2.3, 4.7, 8.9$  Hz), 6.50–6.80 (m, 1H)

【0083】

実施例 19: (3S)–7, 8–ジフルオロ–3–メチル–3, 4–ジヒドロ–2H–[1, 4] ベンゾオキサジン・メタンスルホン酸塩

t-BuONa (748 mg) に DMAc (8 ml) を加え、80℃で加熱溶解し、そのままの温度にて、(2S)–2–(2, 3, 4–トリフルオロアニリノ)–プロパノール (1.0 g、99.8% ee) の DMAc (2 ml) 溶液を加えた。30分攪拌し放冷後、室温にて水 (30 ml) を添加し、AcOEt (20 ml) にて3回抽出した。有機層をあわせて減圧濃縮し、得られた溶液をメタンスルホン酸 (468.4 mg) の AcOEt (5 ml) 溶液中へ添加した。さらに室温にて1時間攪拌し、AcOEt (5 ml) で洗浄しながら結晶を濾取した。得られた湿体を減圧乾燥し、標題化合物 (960.4 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.45 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 2.68 (s, 3H), 3.89–3.93 (m, 1H), 4.17 (dd, 1H,  $J=8.9, 12.2$  Hz), 4.57 (dd, 1H,  $J=2.7, 11.9$  Hz), 6.96–7.15 (m, 2H)

融点: 131–133℃ (分解点)

元素分析; 計算値: C, 42.70; H, 4.66%; N, 4.98%

実測値: C, 42.70; H, 4.66%; N, 4.92%

【0084】

実施例 20: (3S)–7, 8–ジフルオロ–3–メチル–3, 4–ジヒドロ–2H–[1, 4] ベンゾオキサジン・メタンスルホン酸塩

t-BuOK (1.24 g) に DMF (18 ml) を加え、80℃で加熱溶解し、そのままの温度にて、(2S)–2–(2, 3, 4–トリフルオロアニリノ

)-プロパノール (1.0 g、99.8% ee) の DMF (2 ml) 溶液を加えた。30分攪拌し放冷後、室温にて水 (30 ml) 添加し、AcOEt (20 ml) にて3回抽出した。有機層をあわせて減圧濃縮し、得られた溶液をメタンスルホン酸 (468.4 mg) の AcOEt (5 ml) 溶液中へ添加した。さらに室温にて1時間攪拌し、AcOEt (5 ml) で洗浄しながら結晶を濾取した。得られた湿体を減圧乾燥し、標題化合物 (875 mg) を白色結晶として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例5で得たものと一致した。

## 【0085】

実施例21: (3S)-7, 8-ジフルオロ-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 4]ベンゾオキサジン・メタンスルホン酸塩

NaH (262 mg) に DMF (18 ml) を加え、80℃で加熱溶解し、そのままの温度にて (2S)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロパノール (1.0 g、99.8% ee) の DMF (2 ml) 溶液を加えた。30分攪拌し放冷後、室温にて水 (30 ml) 添加し、AcOEt (20 ml) にて3回抽出した。有機層をあわせて減圧濃縮し、得られた溶液をメタンスルホン酸 (468.4 mg) の AcOEt (5 ml) 溶液中へ添加した。さらに室温にて1時間攪拌し、AcOEt (5 ml) で洗浄しながら結晶を濾取した。得られた湿体を減圧乾燥し、標題化合物 (894 mg) を白色結晶として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例5で得たものと一致した。

## 【0086】

実施例22: (3S)-7, 8-ジフルオロ-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 4]ベンゾオキサジン

(3S)-7, 8-ジフルオロ-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 4]ベンゾオキサジン・p-トルエンスルホン酸塩 (1 g) を AcOEt (10 ml) 中に懸濁させた後、NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10 ml) を加えた。室温にて1時間攪拌した後、AcOEt にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物 (645.2 mg、99.8% ee) を黄色油状物として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例4で得たものと一致した。

## 【0087】

実施例 23 : (3S) - 7, 8 - ジフルオロ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] ベンゾオキサジン・(±) - カンファースルホン酸塩

t-BuONa (748mg) に DMAc (8ml) を加え、80℃で加熱溶解し、そのままの温度にて、(2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール (1.0g、99.8% ee) の DMAc (2ml) 溶液を加えた。30分攪拌溶解し放冷後、室温にて水 (30ml) 添加し、AcOEt (20ml) にて3回抽出した。有機層をあわせて減圧濃縮し、得られた溶液を (±) - カンファースルホン酸 (1.137g) の 5% EtOH (エタノール) / AcOEt (7ml) 溶液中に添加した。さらに室温にて1時間攪拌し、AcOEt (7ml) で洗浄しながら結晶を濾取した。得られた湿体を減圧乾燥し、標題化合物 (1.8g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 0.613 (s, 3H), 0.847 (s, 3H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.45 (d, 3H,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.88 (d, 1H,  $J=18.4\text{Hz}$ ), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.76 (d, 1H,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 3.27 (d, 1H,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 3.85-3.97 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H,  $J=8.6, 12.2\text{Hz}$ ), 4.57 (dd, 1H,  $J=2.7, 11.9\text{Hz}$ ), 6.49-7.19 (m, 2H)

融点: 232-236℃ (分解点)

元素分析; 計算値: C, 54.66; H, 6.04; N, 3.36%

実測値: C, 54.63; H, 6.04; N, 3.29%

## 【0088】

実施例 24 : (3S) - 7, 8 - ジフルオロ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] ベンゾオキサジン・(±) - カンファースルホン酸塩

t-BuOK (1.24g) に DMF (18ml) を加え、80℃で加熱溶解し、そのままの温度にて、(2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール (1.0g、99.8% ee) の DMF (2ml) 溶液を加えた。30分攪拌溶解し放冷後、室温にて水 (30ml) 添加し、AcOEt (2

0 m l) にて 3 回抽出した。有機層をあわせて減圧濃縮し、得られた溶液を (±) - カンファースルホン酸 (1. 1 3 7 g) の 5 % E t O H / A c O E t (7 m l) 溶液中に添加した。さらに室温にて 1 時間攪拌し、A c O E t (7 m l) で洗浄しながら結晶を濾取した。得られた湿体を減圧乾燥し、標題化合物 (1. 7 2 g) を白色結晶として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 9 で得たものと一致した。

実施例 2 5 : (3 S) - 7, 8 - ジフルオロ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] ベンゾオキサジン・(±) - カンファースルホン酸塩

N a H (2 4 2 m g) に D M F (1 8 m l) を加え、8 0 ° C で加熱溶解し、そのままの温度にて、(2 S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール (1. 0 g) の D M F (2 m l) 溶液を加えた。3 0 分攪拌溶解し放冷後、室温にて水 (3 0 m l) 添加し、A c O E t (2 0 m l) にて 3 回抽出した。有機層をあわせて減圧濃縮し、得られた溶液を (±) - カンファースルホン酸 (1. 1 3 7 g) の 5 % E t O H / A c O E t (7 m l) 溶液中に添加した。さらに室温にて 1 時間攪拌し、A c O E t (7 m l) で洗浄しながら結晶を濾取した。得られた湿体を減圧乾燥し、標題化合物 (1. 4 1 g) を白色結晶として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 9 で得たものと一致した。

【0 0 8 9】

実施例 2 6 : (3 S) - 7, 8 - ジフルオロ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] ベンゾオキサジン

(3 S) - 7, 8 - ジフルオロ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] ベンゾオキサジン・p - トルエンスルホン酸塩 (1 g) を A c O E t (1 0 m l) 中に懸濁させた後、N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 (1 0 m l) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後、A c O E t にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物 (4 3 8. 9 m g、9 9. 8 % e e) を黄色油状物として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 4 で得たものと一致した。

【0 0 9 0】

実施例 2 7 : ジエチル 2 - { [ (3 S) - 7, 8 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2

， 3-ジヒドロ-4H-1， 4-ベンゾオキサジン-4-イル] メチレン} マロネート

N， N-ジメチルホルムアミド（2.5 ml）に、氷冷下、カリウムターシャルブトキサイド（75 mg）を加え、実施例13で得られた化合物（100 mg）のN， N-ジメチルホルムアミド（0.5 ml）溶液を滴下し、2時間攪拌した。通常の後処理をした後、カラムクロマトグラフィーに付し、油状の標題化合物153 mg（88%）を得た。得られた化合物の物理定数は特許第2769174号記載のものと一致した。

実施例28：2-（2， 3， 4-トリフルオロアニリノ）プロピル-4-ニトロベンゼン

2-ヒドロキシプロピル-4-ニトロベンゼン（225 mg）をジクロロメタン（1 ml）に攪拌溶解し、-50℃にて無水トリフルオロメタンスルホン酸（339 mg）をジクロロメタン（1 ml）に溶解した溶液を加えた。同温で30分攪拌した後、0℃にてジクロロメタンを減圧留去した。残渣をジクロロメタン（1 ml）に溶解した後、2， 3， 4-トリフルオロアニリン（147.1 mg）をジクロロメタン（1 ml）に溶解した溶液を0℃にて滴下し、同温にて30分攪拌した。その溶液にジクロロメタン（10 ml）を添加し、水（10 ml）で洗浄した。そのジクロロメタン層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて分離精製を行って、黄色結晶の2-（2， 3， 4-トリフルオロアニリノ）プロピル-4-ニトロベンゼンを159.4 mg（45%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （270 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：1.38（d、6.6 Hz、3H）、3.76-3.92（m、2H）、4.30（dd、 $J=5.3$ 、11.2 Hz、1H）、4.49（dd、 $J=5.3$ 、11.2 Hz、1H）6.46-6.55（m、1H）、6.77-6.88（m、1H）、8.17（dd、 $J=2.0$ 、6.9 Hz、2H）、8.29（dd、 $J=2.0$ 、6.9 Hz、1H）

【0091】

実施例29：2-（2， 3， 4-トリフルオロアニリノ）プロピル-4-ニトロ

ベンゼン

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)プロピル-4-ニトロベンゼン (50 mg)、水酸化カリウム (11.8 mg)、メタノール (2 ml) を加え攪拌溶解し室温にて18時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、クロロホルム (5 ml)、水 (5 ml) を加え、分液を行った。クロロホルム層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製分離して、無色オイル状の2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)プロパノールを19.8 mg (69.1%) 得た。

【0092】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (d,  $J=5.9$  Hz, 3H)、3.55-3.74 (m, 4H)、6.3-6.5 (m, 1H)、6.76-6.87 (m, 1H)

参考例1: 2-ヒドロキシプロピル-4-ニトロベンゼン

2-ヒドロキシプロパノール (4.57 g) をトルエン (80 ml) に攪拌溶解し、0℃にてトリエチルアミン (6.68 g) を滴下した。30分同温で攪拌後、p-ニトロベンゾイルクロリド (11.4 g) をトルエン (12 ml) に溶解した溶液を徐々に加えた。室温に昇温し2時間攪拌した後、ジクロロメタン (50 ml) を添加し、析出した結晶を溶解させた。溶液を希炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄後、0.5 N 塩酸水溶液で更に洗浄した。得られた有機層を濃縮し、残渣をトルエン (45 ml) に加熱溶解した後、室温で放冷晶析した。析出した結晶を濾取、減圧乾燥して、黄色結晶の2-ヒドロキシプロピル-4-ニトロベンゼンを6.90 g (51%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (d,  $J=3.6$  Hz, 3H)、4.24-4.42 (m, 3H)、8.22-8.33 (m, 4H)

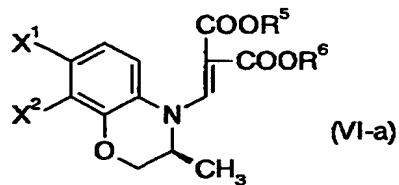
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗菌薬の中間体の製造法及びその製造中間体を提供する。

【解決手段】 一般式 (VI-a)

【化1】



(式中、 $X^1$ 及び $X^2$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^5$ 及び $R^6$ は、各々独立してアルキル基を意味する。)

で表わされる化合物の製造方法及びその製造中間体

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002831]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

氏 名 第一製薬株式会社